La relation dose effet ds la prescription du médicament Q368

Ligand Récepteur Constante de dissociation Relation dose effet Activité intrinsèque Index thérapeutique Effets secondaires Effets toxiques

Qu'est-ce que la relation dose-effet des médicaments ?

- **Les effets des traitements médicamenteux ne suivent pas la loi du " tout ou rien " car ils sont liés à la quantité administrée :**
  - si la dose est trop faible, aucun effet ne sera observé (hormis un éventuel effet placebo)
  - si la dose est très élevée, le malade pourra présenter des effets toxiques
  - entre les deux se situe un **intervalle de doses permettant d'obtenir l'effet thérapeutique souhaité tout en minimisant le risque d'effets indésirables.**
- **Ces effets des médicaments sont le plus souvent des phénomènes quantifiables et la dose doit être choisie en fonction de la quantité d'effet recherchée.**
- **La dose recommandée est définie de façon statistique lors des essais cliniques recherchant la relation dose-effet. Cependant, cette dose peut ne pas être adaptée à un malade donné, et doit dans ce cas être ajustée par le prescripteur.**

Définitions

- **Dose : doit être compris au sens large, car il représente en fait la posologie. Ce terme englobe à la fois la quantité de médicament administrée, la fréquence d'administration et le mode d'administration (voie orale, injection intraveineuse rapide, etc.).**
- **Effet**
  - À chaque effet (thérapeutique ou indésirable) correspond une relation dose-effet différente.
  - **L'appréciation** de ces effets chez un malade correspond à la **surveillance** thérapeutique qui doit être associée à toute prescription médicamenteuse.
  - Effet **thérapeutique**
- La surveillance de l'effet thérapeutique peut être simple, si l'effet est facilement quantifiable (par exemple : mesure de la TA sous ttt antihypertenseur)
- complexe, si de nombreux paramètres doivent être pris en compte (ex : mesure de la sédation lors d'une anesthésie générale)
- Pour les médicaments à action rapide, souvent administrés de façon unique (antalgiques, hypnotiques), l'effet thérapeutique peut être directement évalué.
- Pour les médicaments administrés de façon répétée, la mesure de l'effet thérapeutique repose svt sur un critère intermédiaire considéré comme étant un bon reflet du critère clinique vrai, plus difficile à quantifier. Dans l'ex plus haut, la baisse de la PA est un critère intermédiaire ; le critère clinique vrai est la diminution du risque de complication de l'HTA. Ce type d'effet (survenue ou non d'un événement) est donc qualitatif, mais il peut néanmoins être quantifié par la diminution du risque de survenue de l'événement en fonction de la dose.
- La relation dose-effet peut également être analysée en terme de délai d'apparition de l'effet après administration (unique ou répétée) du médicament ou de durée de l'effet en fonction de la dose. Le développement de l'effet au cours du temps est principalement (mais non exclusivement) déterminé par la pharmacocinétique.
  - Effets **indésirables**
- Par opposition aux effets indésirables d'origine immuno-allergique, les effets indésirables dt la gravité ou la fréquence augmentent avec la dose sont appelés " dose-dépendants ".

Éléments gouvernant la relation dose-effet

- **Relation dose-effet**
  - = " boîte noire " : peut être en partie explorée / **mesure des concentrations** du médicament dans l'organisme.
  - la **concentration** = reflet de l'exposition du malade au médicament, va déterminer l'occupation des récepteurs au niveau du site d'action et donc **l'effet pharmacologique**.
  - La relation dose-effet peut alors être **décomposée** en deux domaines :
- Relation **dose-concentration = pharmacocinétique** :
  - Les C° sanguines sont influencées par le devenir du médicament dans l'organisme (phénomènes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion). L'évolution des concentrations au cours du temps est décrite grâce aux paramètres pharmacocinétiques.
  - Il existe une relation linéaire entre dose et C° (estimée par la concentration maximale et l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps après prise unique) : la C° augmente proportionnellement à la dose.
    En prises répétées, la concentration minimale à l'état d'équilibre (c-à-d juste avant une prise) augmente également proportionnellement à la dose.
  - Qqs médicaments ont une cinétique non linéaire : ex : phénytoïne (Di-Hydan), dt les C° sanguines augmentent + que proportionnellement à la quantité administrée par saturation du métabolisme hépatique.

- Après administration locale (ex : corticoïdes inhalés), les C° sanguines ne sont plus pertinentes car le médict accède directement au site d'action. De même, la relation entre les concentrations dans le sang et dans les tissus peut être modifiée par certaines formes galéniques, comme les liposomes, qui augmentent la distribution tissulaire.

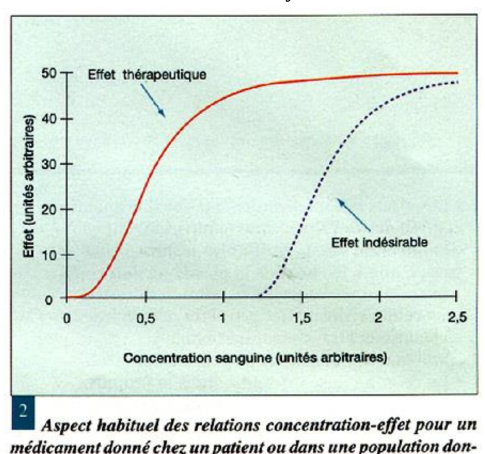
Pharmacocinétique
Pharmacodynamie
Dose (posologie)
Concentration
Sang
Site d'action
Effet

1 *Décomposition de la relation dose-effet en relations dose-concentration et concentration-effet.*

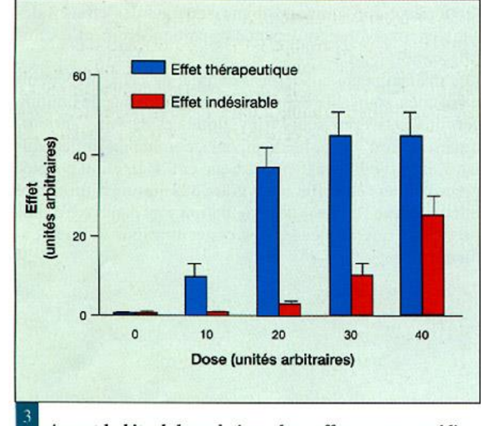
❖ Relation **concentration-effet** = relation pharmacocinétique-pharmacodynamie:

- peut être étudiée en mesurant au même moment, chez un sujet, la C° sanguine de médicament et l'effet.
- cette relation n'est pas linéaire : un effet maximal (ou effet plafond) est atteint à partir d'une certaine concentration. Si l'intervalle des concentrations observé en clinique est suffisamment large, une relation de type " sigmoïde avec effet maximal " est observée, pour l'effet thérapeutique comme pour les effets indésirables.

- Cela a pour conséquence une **relation dose-effet** également **sigmoïde** : l'effet thérapeutique augmente de façon non linéaire avec la dose puis, à partir d'une certaine dose, n'augmente plus. L'augmentation de la dose est limitée par les effets indésirables dose-dépendants.
- Plus la différence entre dose efficace et dose toxique est grande, plus la marge thérapeutique est élevée.
- La voie et le rythme d'administration peuvent influencer la relation concentration-effet.



2 *Aspect habituel des relations concentration-effet pour un médicament donné chez un patient ou dans une population donnée.*



3 *Aspect habituel des relations dose-effet pour un médicament donné chez un patient ou dans une population donnée.*

➢ Variabilité de la relation dose-effet

- variabilité **inter-individuelle** mais également **intra-individuelle** (pour un même individu, au cours du temps)
- Sources de variabilité **liée à la prise du médicament** : mauvaise méthode d'administration du médicament, mauvaise observance de la prescription (doit toujours être analysé en cas d'effet thérapeutique insuffisant).
- Sources de variabilité **pharmacocinétique** : Les modifications pharmacocinétiques auront pour conséquence une diminution ou une augmentation des concentrations et donc potentiellement de l'effet.
  - Absorption (ou résorption) : stt influencée par des *interactions* médicamenteuses au niveau gastro-intestinal et par la *prise d'aliments.*
  - Distribution : modifiée par une *variation des protéines* plasmatiques fixant les médicaments (albumine, α1-glycoprotéine acide), par des *interactions médicamenteuses* à leur niveau et par des *modifications de la constitution de l'organisme* (proportion entre masse maigre et masse grasse, espaces liquidiens).
  - Métabolisme : source majeure de variabilité pour les médicaments éliminés essentiellement par métabolisme. principaux facteurs influençant : *génétique* (enzymes de façon innée, absentes ou très diminuées chez certains) ; *interactions médicamenteuses* (métabolisme fortement induit ou inhibé lors d'associations) ; *alcoolisme et tabagisme chroniques* (inducteurs du métabolisme); *insuffisance hépatique* (diminution + ou - sévère du métabolisme).
  - Excrétion rénale : diminuée en cas d'insuffisance => concentrations toxiques pour les médicaments éliminés essentiellement par excrétion.
- Sources de variabilité **pharmacodynamique**
  - variabilité de la relation concentration-effet moins bien connue. correspond à une modification de la "sensibilité" du malade pour une même C°.
  - peut être liée à la pathologie (ex : dose de morphiniques nécessaire pour calmer une dl k est très variable, ce qui est expliqué plus par la pathologie responsable que par la pharmacocinétique); liée à des interactions médicamenteuses (ex : risque de néphrotoxicité augmenté si association de +sieurs médicaments néphrotoxiques, sans interaction pharmacocinétique) ; liée au médicament lui-même (variabilité intra-individuelle: ex : phénomènes de diminution de la sensibilité aux β2+ ds l'asthme ou de dépendance aux benzo) ; génétique (si les récepteurs, cibles des médicaments, présentent des mutations).
  - Populations particulières : enfant, sujet âgé : modifications de la relation dose-effet peuvent être dues à la fois à une modification des relations dose-concentration et concentration-effet.

Prise en compte lors de la prescription d'un médicament

Choix de la voie et du rythme d'administration

- **voie** d'administration : choisie en fonction de la vitesse (cas de l'urgence thérapeutique) et de la durée de l'effet thérapeutique recherché.
- En administration répétée, **l'intervalle** de prise est généralement **d'une demi-vie environ**.
- Dans certains cas, le **rythme** d'administration peut agir sur la relation dose-effet : Ex :
  - le rythme d'administration de certains anticancéreux influence leur efficacité et leur tolérance
  - l'effet des antibiotiques peut être " concentration-dépendant " (injections IV rapides alors souhaitables pour obtenir des C° élevées : aminosides) ou " temps-dépendant " (perfusions afin d'obtenir des concentrations stables : β-lactamines)
  - formes galéniques (dont les formes LP) pour diminuer la fluctuation des C° sanguines lorsqu'elle est néfaste
  - DN ds l'angor ne doivent pas être administrés en continu : tolérance.

Choix de la dose

- L'effet thérapeutique des médicaments est quantifiable : la **dose doit donc être adaptée à la quantité d'effet à obtenir chez un malade donné**.
- En dehors de l'urgence, et en raison de la variabilité inter-individuelle de la relation dose-effet, il est souvent souhaitable de commencer un traitement par une **faible dose** (anxiolytiques, ADO, β-bloquants ds HTA…). Après cette phase éventuelle d'instauration du traitement, la dose sera choisie en fonction
  - de la relation dose-effet : au-dessus d'une certaine dose, l'effet thérapeutique n'augmente plus mais le risque d'effets indésirables augmente
  - de la marge thérapeutique du médicament : l'augmentation des doses sera prudente si les doses toxiques sont proches des doses efficaces (marge thérapeutique étroite)
  - de la pathologie : la survenue d'effets indésirables peut être jugée acceptable en cas de pathologie grave (cancérologie).
  - si les caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques sont susceptibles d'être modifiées : adaptat° de dose.

4 *Hystérèse anti-horaire, généralement observée lorsque le médicament agit au niveau d'un tissu « profond ».*

Choix de la surveillance après instauration du traitement

- surveillance **adaptée au sujet et au médicament**, doit **anticiper** la survenue d'effets indésirables ou un effet thérapeutique insuffisant. Une **interaction** médicamenteuse doit tjrs être envisagée lors de l'introduct° ou de l'arrêt d'un ttt associé.
- Pour certains médicaments, une surveillance (ou " monitoring ") thérapeutique peut ou doit être effectuée par la **mesure des concentrations sanguines du médicament**. Ces médicaments ont 4 caractéristiques : faible marge thérapeutique, importante variabilité pharmacocinétique, relation connue entre les C° de médicament et l'effet thérapeutique ou les effets indésirables, effet thérapeutique difficile à apprécier à partir de la clinique seule (antiépileptique, immunosuppresseur) ou des effets indésirables concentration-dépendants particulièrement sévères (digoxine).
  - Mesure habituellement nécessaire : digoxine ; théophylline ; lithium ; méthotrexate (lors des traitements à forte dose) ; antiépileptiques : acide valproïque (Dépakine), carbamazépine (Tégrétol), phénobarbital (Gardénal, Alepsal), phénytoïne (Di-Hydan) ; immunosuppresseurs (en transplantation) : ciclosporine (Sandimmun, Néoral), tacrolimus (Prograf).
  - Mesure utile dans certains cas :
    - antibiotiques : *aminosides* [amikacine (Amikin), gentamicine (Gentalline), nétilmicine (Nétromicine), tobramicyne (Nebcine)] ; *glycopeptides* : vancomycine (Vancocine) ;
    - antidépresseurs imipraminiques : amitryptiline (Laroxyl), clomipramine (Anafranil), imipramine (Tofranil) ;
    - antiarythmiques.
  - pour d'autres médicaments, comme les anticoagulants, la surveillance thérapeutique et l'adaptation posologique peuvent être effectuées grâce à la mesure d'un critère intermédiaire : les tests de coagulation sont dans ce cas plus pertinents que la mesure des concentrations de médicament.

rappel

- Principaux paramètres pharmacocinétiques
  - L'absorption est quantifiée par la fraction biodisponible (F) et par la vitesse d'absorption, reflétée par la concentration maximale (Cmax) et le temps du pic (tmax).
  - La distribution est influencée par le pourcentage de fixation aux protéines plasmatiques, les caractéristiques de cette fixation et le volume apparent de distribution (Vd) ; elle peut être exprimée par les concentrations tissulaires ou dans les espaces liquidiens.
  - L'élimination des médicaments est quantifiée par la clairance (CL) et la demi-vie d'élimination terminale (T1/2) : CL est calculée après administration parentérale, à partir de l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (ASC) : CL = dose/ASC ;
    T1/2 est influencée à la fois par CL et Vd : T1/2 = Ln 2 x (Vd/CL).
    T1/2 peut être estimée à partir de la pente de décroissance terminale du Ln des concentrations (ke), si elle est linéaire et si l'absorption est rapide :
    T1/2 = Ln2/ke.
  - L'excrétion rénale est quantifiée par la fraction du médicament éliminé inchangé dans les urines (fe) et par la clairance rénale :
    CLR = CLTOTALE x fe.
  - Le métabolisme est analysé par l'étude des métabolites présents dans le sang et les urines. Son importance dans l'élimination des médicaments peut être approchée par la clairance non rénale :
    CLNR = CLTOTALE-CLR.

Source : Fiches Rev Prat, rdp